

Neutropénies auto-immunes

Les neutropénies auto-immunes correspondent à une destruction des polynucléaires neutrophiles par des anticorps dirigés contre des cibles antigéniques spécifiques dominées par les antigènes du complexe CD16 Fc γ RIIIb. Le dépistage des anticorps anti-polynucléaires neutrophiles reste encore difficile, et la preuve de l'origine auto-immune n'est pas toujours aisée à démontrer. On distingue les formes primitives des formes secondaires dominées par les connectivites comme la polyarthrite rhumatoïde (associée ou non à un syndrome de Felty), le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Gougerot-Sjögren et par des maladies hématologiques comme les cytopénies auto-immunes (purpura thrombocytopénique idiopathique, syndrome d'Evans) et les syndromes lymphoprolifératifs (leucémies à grands lymphocytes à grains, lymphomes malins). Le traitement dépend de la maladie sous-jacente et repose sur l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques associés ou relayés par les thérapeutiques immunosuppressives comme les corticoïdes, le méthotrexate et la ciclosporine A.

Thierry LAMY

Service d'hématologie clinique
CHU-Hôpital Pontchaillou
35033 Rennes Cedex
Mél: Thierry.Lamy@univ-rennes1.fr

Contrairement aux anémies hémolytiques auto-immunes et aux purpuras thrombocytopéniques auto-immuns de reconnaissance déjà ancienne, les neutropénies auto-immunes ont été individualisées plus récemment, à partir de 1975.¹ Elles se définissent comme une neutropénie secondaire à une destruction périphérique des polynucléaires neutrophiles (PN) par des auto-anticorps dirigés contre une cible antigénique spécifique (anticorps anti-PN) présente sur les neutrophiles. On distingue les formes primitives des formes dites secondaires ou associées à une pathologie auto-immune sous-jacente. Les problèmes de reconnaissance découlent en partie des difficultés liées à l'identification des anticorps anti-PN et de leur spécificité. Les complications de ces neutropénies sont dominées bien évidemment par les risques infectieux, variables d'un sujet à l'autre, dépendant d'une part de la profondeur de la neutropénie (le risque devenant important en dessous de 500 PN/mm³) et d'autre part de la maladie sous-jacente. L'objet de cette revue est d'aborder les mécanismes physiopathologiques, de résumer les différentes causes de neutropénies auto-immunes et de situer les possibilités thérapeutiques.

Physiopathologie des neutropénies auto-immunes

Les mécanismes participant à leur survenue sont complexes, variables sui-

vant la pathologie sous-jacente et souvent intriqués. La place des anticorps anti-PN reste à préciser dans le contexte de maladies auto-immunes où l'on peut détecter de nombreux anticorps aux spécificités différentes associés à des complexes immuns circulants.

Rôle des anticorps anti-PN

Systèmes antigéniques des polynucléaires neutrophiles

De nombreuses protéines sont présentes à la surface des polynucléaires et peuvent être la cible d'anticorps. Certaines sont spécifiques des neutrophiles alors que d'autres peuvent être exprimées par d'autres sous-types cellulaires.²

Antigènes spécifiques des polynucléaires neutrophiles

Le mieux identifié est le récepteur au fragment Fc des immunoglobulines (Ig), et notamment le récepteur RFc γ III (CD 16) qui porte le système antigénique spécifique des polynucléaires neutrophiles.³ Il existe 3 types de récepteurs pour le fragment Fc des IgG : RFc γ I (CD 64), RFc γ II (CD 32) et RFc γ III (CD 16) exprimés à la surface des cellules hématopoïétiques. Ces récepteurs appartiennent à la « super-famille » des immunoglobulines. Les gènes codant ces récepteurs sont bien identifiés. Deux de ces gènes codent pour 2 isoformes de CD 16 : le gène RFc γ III A qui code pour le récepteur RFc γ III a de faible affinité exprimé par les lymphocytes, les cellules NK (*natural killer*) et les monocytes, et le gène RFc γ III B qui code pour le récepteur RFc γ III b exprimé exclusivement par les polynucléaires neutrophiles. Il existe un polymorphisme de CD 16 au niveau des neutrophiles. Deux allèles du gène RFc γ III B ont été caractérisés et sont responsables du polymorphisme NA1/NA2 dont les antigènes

sont exprimés de façon codominante sur les polynucléaires. On distingue 3 phénotypes courants NA1/NA1, NA1/NA2, NA2/NA2.⁴ Il existe d'autres polymorphismes représentés par les antigènes SH, LAN^a, Sar^a. L'antigène NB1 est présent chez la quasi-totalité des sujets de race blanche (fréquence 97 %). Certains cas de neutropénie de l'enfant ont été imputés à des anticorps anti-NB1.⁵

Antigènes non spécifiques des polynucléaires neutrophiles

À côté des antigènes NA1, NA2, NB1, il existe d'autres systèmes antigéniques, présents sur les neutrophiles, mais néanmoins non spécifiques car identifiés sur d'autres types cellulaires. On distingue les antigènes 9a, les antigènes du groupe 5 (5a et 5b), les antigènes Mart^a, Ond^a. Leur implication dans la survenue d'une neutropénie auto-immune est extrêmement rare.

Identification des anticorps anti-PN

Les écueils liés à la mise en évidence d'anticorps ciblés contre les polynucléaires neutrophiles sont importants : ils sont liés aux difficultés à obtenir des suspensions cellulaires purifiées et de viabilité prolongée pour permettre les études analytiques. Cela est rendu d'autant plus difficile par le faible nombre de neutrophiles recueillis en cas de neutropénie et par leur durée de vie très brève. Par ailleurs, lors des techniques de purification des polynucléaires neutrophiles, un certain nombre de modifications de leurs fonctions sont observées, et notamment l'expression des antigènes portés par les récepteurs. On distingue plusieurs techniques.

Dépistage des anticorps sériques

Il s'agit le plus fréquemment d'anticorps anti-CD 16 reconnaissant l'isoforme NA1. Les 2 techniques les plus couramment utilisées sont :

- le test d'agglutination granulocytaire et le test d'immunofluorescence où les polynucléaires sont préalablement purifiés par le paraformaldéhyde permettant d'éviter des fixations non spécifiques d'immunoglobulines de type IgG sur le récepteur Fc ;
- le test d'immobilisation des antigènes granulocytaires, plus récent (MAIGA

test),⁶ qui permet d'identifier différents anticorps présents dans le même échantillon.

Dépistage des anticorps fixés in vivo sur les neutrophiles

Il s'agit d'un test direct utilisant des antiglobulines anti-IgG et anti-IgM couplées à la fluorescéine. Enfin, il est possible d'effectuer un phénotype précis des anticorps anti-PN permettant de préciser vers quel antigène ils sont dirigés (NA1, NA2, NB1, etc.)

Autres mécanismes participant à la pathogénie des neutropénies auto-immunes

Activité des anticorps anti-PN vis-à-vis des précurseurs myéloïdes

Certains auteurs ont observé que les anticorps anti-PN pouvaient être à la fois dirigés contre les neutrophiles et contre les précurseurs myéloïdes, expliquant une possible corrélation entre le degré de la neutropénie et le degré d'immaturité de la cellule myéloïde contre laquelle ils sont dirigés. De plus, ces anticorps peuvent inhiber la croissance des progéniteurs myéloïdes [CFU-GM (*colony forming unit granulomacrophage*)].⁷

De la même façon qu'a été décrite une inhibition de la granulopoïèse par des sous-populations lymphocytaires T, la mise en évidence d'un inhibiteur sérique de la granulopoïèse (pas toujours rattaché à un anticorps anti-PN) a pu être identifiée dans des cas de neutropénies auto-immunes. Dans une étude ancienne, une réduction de 12 %, 43 % et 87 % du nombre de CFU-GM est observée en présence du sérum de patients atteints respectivement de polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé et de syndrome de Felty.⁸

Altérations des fonctions du neutrophile

Une diminution du chimiotactisme et de la phagocytose a été rapportée au cours du lupus érythémateux disséminé et de la polyarthrite rhumatoïde majorant ainsi les risques infectieux.

Implications de Fas-Ligand soluble (sFas-L)

Les interactions Fas/Fas-Ligand semblent jouer un rôle dans les neutropénies

observées au cours des leucémies à grands lymphocytes à grains associées ou non à une polyarthrite rhumatoïde. La molécule Fas-Ligand est clivée par une métalloprotéinase, mais la forme soluble (sFas-L) ne peut être détectable chez le sujet sain. Il existe des taux sériques élevés de sFas-L dans les leucémies à grands lymphocytes.⁹ Il a été montré que l'apoptose des neutrophiles était Fas-dépendante. Nous avons pu établir que le sérum de patients présentant une leucémie LGL entraînait une apoptose rapide des neutrophiles issus de sujets sains ou isolés de sujets leucémiques, et que cette apoptose était directement liée à un mécanisme Fas/Fas-L dépendant. Ces données suggèrent fortement que la neutropénie observée au cours de ces leucémies est secondaire à une hypersécrétion de sFas-L. La correction de la neutropénie obtenue lorsque les patients sont traités par méthotrexate s'accompagne d'une nette diminution des taux sériques de sFas-L. Ce mécanisme n'a pas été démontré au cours des autres causes de neutropénies auto-immunes.

Étiologie et aspects cliniques des neutropénies auto-immunes

Neutropénies auto-immunes idiopathiques

Chez l'enfant

Il s'agit habituellement d'enfants jeunes, âgés de moins d'un an, qui vont révéler leur neutropénie à l'occasion d'infections récurrentes à prédominance oto-rhino-laryngée (ORL) ou respiratoire.^{10, 11} Cette neutropénie est en règle importante, en dessous de 500 polynucléaires neutrophiles par mm³ et peut s'accompagner d'une monocytose supérieure à 1 000/mm³. L'analyse médullaire objective le plus souvent une hyperplasie des précurseurs myéloïdes immatures. L'étude immunologique permet de dépister la plupart du temps un auto-anticorps dont la spécificité est habituellement de type anti-NA1. Des auto-anticorps fixés sur les neutrophiles de type IgG sont parfois identifiés. L'évolution est bénigne, avec une normalisation de l'hémogramme en quelques mois voire

TABLEAU I

Principales causes de neutropénies auto-immunes
Neutropénies chroniques auto-immunes primitives
Neutropénies auto-immunes secondaires
Maladies dysimmunitaires : – polyarthrite rhumatoïde et syndrome de Felty ; syndrome de Gougerot-Sjögren ; lupus érythémateux disséminé ; sclérodermie – dysthyroïdie auto-immune ; syndrome de Sharp – pseudo-polyarthrite rhizomélisque ; hépatite chronique, active ; polymyosite
Maladies hématologiques auto-immunes : – cytopénies auto-immunes d'Evans ; PTAI ; AHAI
Maladies hématologiques malignes : – maladie de Hodgkin ; LMNH ; LLC ; maladie de Waldenström ; LAI ; myélome multiple – leucémies à grands lymphocytes à grains
Déficits immunitaires – déficit NK ; déficit en Fcγ RIIIb ou en IgG2/IgA/IgG3
Post-transplantation
Virales : – EBV ; VIH ; CMV ; parvovirus B19
Médicamenteuses
PTAI : purpura thrombocytopénique idiopathique ; AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; NK : natural killer ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; CMV : cytomégalovirus ; LMNH : lymphome malin non hodgkinien ; LAI : lymphadénopathie angio-immunoblastique.

quelques années. Le rôle d'une infection à parvovirus B 19 ou de certaines vaccinations a été incriminé.¹²

Chez l'adulte

Chez l'adulte, il a été décrit des neutropénies auto-immunes avec une prédominance féminine.

Neutropénies auto-immunes secondaires

Les différentes causes sont résumées dans le tableau I.

Causes dysimmunitaires

Polyarthrite rhumatoïde

Les manifestations hématologiques sont dominées par l'anémie, le plus souvent de type inflammatoire et accompagnée d'une hyperplaquettose. L'atteinte de la lignée leucocytaire est plus rare et la fréquence plus difficile à exprimer. L'association polyarthrite rhumatoïde, neutropénie et splénomégalie réalise le syndrome de Felty

(< 1 % des polyarthrites rhumatoïdes). Ce syndrome complique le plus souvent une polyarthrite rhumatoïde évoluant depuis de nombreuses années et peut s'associer à d'autres manifestations : adénopathies, thrombocytopénie, hypocomplémentémie, autres cytopénies auto-immunes. Toute sa gravité réside dans les risques infectieux induits par la neutropénie ; le taux de mortalité estimé dans les séries déjà anciennes est évalué à environ 25 %. Il existe des polyarthrites rhumatoïdes accompagnées d'une neutropénie sans splénomégalie. Le profil immunopathologique de ces patients semble globalement comparable à celui du véritable syndrome de Felty. Les mécanismes prédisposant à la neutropénie sont nombreux et intriqués. La présence d'anticorps anti-PN sériques ou dans le liquide synovial est mise en évidence dans 30 à 60 % des cas. La spécificité de ces anticorps a été remise en cause en raison de la présence conco-

mitante de complexes immuns circulants chez ces patients.¹³ Lorsque le sérum est traité par le polyéthylène-glycol, les tests effectués en agglutination granulocytaire ou immunofluorescence sont négatifs. De plus, il peut s'agir également d'allo-anticorps. Plus récemment, Ditzel *et al.* ont relancé le débat en identifiant un anticorps anti-PN apparemment assez spécifique du syndrome de Felty car détecté chez 41 des 61 patients (66 %) contre seulement 5 des 21 cas (23 %) de polyarthrite rhumatoïde sans neutropénie et 1 cas sur 11 de lupus érythémateux disséminé. Cet anticorps réagit contre l'antigène eEF1-A qui est un facteur d'élongation nucléaire.¹⁴

Lupus érythémateux disséminé

La leucopénie est observée dans presque 50 % des cas avec des extrêmes allant de 18 à 80 % suivant les séries. Il s'agit le plus souvent d'une lymphopénie (inférieure à 1 000/mm³), isolée mais parfois associée à une neutropénie : celle-ci reste le plus souvent modérée et supérieure à 1 000/mm³. Une neutropénie isolée reste possible dans moins de 10 % des cas. La fréquence estimée des patients lupiques ayant une neutropénie en dessous de 1 000 serait de moins de 3 %. Une revue de la littérature fait état de moins de 50 cas d'observations rapportant une neutropénie inférieure à 500/mm³ au cours du lupus érythémateux disséminé.^{15,16} Là aussi, les anticorps anti-PN sériques sont retrouvés dans plus de 50 % des cas. Leur spécificité est loin d'être démontrée, la présence de complexes immuns circulants dans le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles de ces patients ayant été également observée.

Syndrome de Gougerot-Sjögren

La leucopénie au cours de ce syndrome est estimée de 30 à 40 % des cas. Elle reste le plus souvent modérée, ce qui fait qu'en chiffre absolu le taux de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes reste au-dessus des limites inférieures de la normale. L'analyse de la littérature permet de recenser une dizaine de cas où il existe une neutropénie sévère.^{17,18} Il semble bien exister une spécificité de ces anticorps vis-à-vis de RFc γ RIIIb.

Dans les autres maladies systémiques, il s'agit de cas sporadiques rapportés dans le cadre de la sclérodermie, de dysthyroïdie auto-immune comme la maladie de Basedow ou la thyroïdite de Hashimoto, le syndrome de Sharp, la pseudo-polyarthrite rhizomélisque, l'hépatite chronique active auto-immune et la polymyosite.

Maladies hématologiques

Cytopénies auto-immunes et neutropénies sont parfois associées, bien que rarement : l'association d'une neutropénie auto-immune avec un purpura thrombocytopénique idiopathique et (ou) une anémie hémolytique auto-immune (syndrome d'Evans) a été déjà rapportée.

Parmi les maladies hématologiques malignes, la leucémie à grands lymphocytes à grains est un syndrome lymphoprolifératif très particulier, par l'association d'un excès de grands lymphocytes à grains dans le sang circulant (en règle supérieur à 2 000 éléments par mm³), d'une neutropénie dans 80 % des cas et de manifestations auto-immunes.¹⁹ La plus fréquente est la polyarthrite rhumatoïde observée dans 25 % des cas. Il existe un lien physiopathogénique manifeste entre le syndrome de Felty et cette leucémie accompagnée d'une polyarthrite rhumatoïde. La neutropénie relève de mécanismes immunologiques complexes impliquant les cellules T et B. Une neutropénie a été observée dans d'autres syndromes lymphoprolifératifs : les lymphomes malins non hodgkiniens, la leucémie lymphoïde chronique, la maladie de Waldenström, la lymphadénopathie angio-immunoblastique, le myélome multiple et la maladie de Hodgkin.²⁰ Il s'agit bien entendu de neutropénies isolées, qui ne sont pas le témoin d'un envahissement médullaire mais bien d'un processus auto-immun secondaire à l'existence d'un anticorps anti-PN spécifique. Ces cas sont tout à fait exceptionnels.

Déficits immunitaires

Quelques observations rapportées de neutropénies accompagnées d'un déficit immunitaire ont été récemment publiées : il s'agit dans un cas d'un déficit en lymphocytes NK accompagnés

d'un auto-anticorps dirigé contre une molécule de 58 kd réagissant contre les polynucléaires neutrophiles et les cellules NK. Dans un autre cas, il s'agit d'un déficit en Fc γ RIIIb, et enfin des cas de déficit électif en immunoglobulines soit IgG2, soit IgA soit IgG3 accompagné d'une neutropénie ont pu être rapportés.

Neutropénies auto-immunes et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Tazzari a rapporté en 1999 la présence d'anticorps de type IgG fixés aux polynucléaires neutrophiles survenant au décours des greffes allogéniques, alors qu'ils n'étaient pas détectés avant la greffe. Ces anticorps s'accompagnent parfois d'une neutropénie, plus spécifiquement quand il s'agit d'un greffon déplété en cellules T, mais la spécificité antigénique de ces anticorps n'est démontrée que dans 4 cas sur 30.²¹

Causes virales

Certains virus ont pu être incriminés dans l'apparition de neutropénies auto-immunes.

Il s'agit du parvovirus B 19 qui, en dehors des cas bien documentés d'érythroblastopénie, peut s'accompagner de neutropénie avec la mise en évidence d'anticorps anti-NA1 ou anti-CD 16. Cela a également été rapporté dans le cadre d'infections par le virus d'Epstein-Barr, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le cytomégalovirus.²²

Enfin, certaines vaccinations notamment chez l'enfant ont pu être compliquées de neutropénie auto-immune transitoire.

Causes médicamenteuses

Les neutropénies (voire agranulocytoses) d'origine immunologique secondaires à une prise médicamenteuse sont fréquentes. Les cas les mieux documentés sont ceux observés après prise d'amidopyrine ou clozapine, mais ces médicaments sont maintenant beaucoup moins utilisés. D'autres molécules peuvent induire des agranulocytoses d'origine immunologique comme le Néomercazole ou le Ticlid. Il a été montré que dans un certain nombre de cas, les anticorps peuvent être dirigés à la fois contre les neutrophiles mais

également contre les cellules progénitrices myéloïdes. Il n'est cependant pas toujours aisé de faire la part entre un mécanisme purement immunitaire relayé par le métabolite actif et une toxicité cumulative du médicament. Plus récemment la fludarabine et le Mabthera ont été incriminés.

Diagnostic différentiel

Les neutropénies idiopathiques correspondent à des cas de neutropénie où l'enquête immunologique est négative. Soit les anticorps anti-PN ne peuvent être détectés par des techniques usuelles, soit il s'agit réellement de formes idiopathiques. Ces cas ont été bien documentés par Papadaki *et al.*²³, qui suspectent l'existence d'une production excessive de cytokines pro-inflammatoires et de chemokines affectant la production de polynucléaires neutrophiles au niveau de la moelle osseuse ; ces patients présenteraient une prédisposition génétique avec une prévalence de l'haplotype HLA-DRB1*1302.

Chez l'enfant, il faut éliminer une neutropénie congénitale (syndrome de Kostmann, neutropénie cyclique, syndrome de Schwachman), par l'enquête familiale, la cinétique de la leucocytose et l'analyse médullaire. Chez l'adulte, l'analyse de la moelle osseuse élimine une myélodysplasie débutante ou un envahissement médullaire. La neutropénie cyclique de l'adulte (sauf cas évoluant depuis l'enfance) doit faire rechercher une association avec une leucémie à grands lymphocytes à grains.

Aspects thérapeutiques

Évaluation du risque infectieux

Le risque infectieux, corrélé avec le degré de la neutropénie, devient important en dessous de 500 neutrophiles/mm³. Cependant, le caractère aigu ou chronique de la neutropénie, la pathologie sous-jacente et le taux de monocytes circulants influent sur le risque infectieux. Il est probable que la margination excessive des polynucléaires neutrophiles, la meilleure distribution tissulaire et la monocytose circulante expliquent le moindre risque

TABLEAU II
**Principales
thérapeutiques
des neutropénies
auto-immunes**

Facteurs de croissance : G/GM-CSF
Traitement immunosuppresseur : – corticoïdes – ciclosporine A. – méthotrexate. – cyclophosphamide. Azathioprine – sérum anti-lymphocytaire. Campath 1
Traitement immunomodulateur : immunoglobulines forte dose.
Splénectomie
Intensification par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
<i>G/GM-CSF : granulocyte-monocyte-colony stimulatory factor.</i>

infectieux observé habituellement dans les neutropénies auto-immunes comparativement à celui observé dans les neutropénies chimio-induites ou les agranulocytoses médicamenteuses.

Possibilités thérapeutiques

Le traitement spécifique d'une neutropénie auto-immune est habituellement envisagé dans les circonstances suivantes :

- après un 1^{er} accident infectieux sévère ou lors de la répétition d'infections récurrentes de la sphère ORL notamment ;
- lorsque la pathologie sous-jacente le justifie : lupus érythémateux disséminé grave, polyarthrite rhumatoïde évolutive. Le traitement de la maladie corrige alors souvent la neutropénie associée.

Facteurs de croissance : G-CSF ou GM-CSF

Le G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) et le GM-CSF (*granulocyte-monocyte-colony stimulating factor*) sont systématiquement indiqués à la phase aiguë de l'infection, car bien souvent ils permettent une remontée rapide du chiffre de neutrophiles circulants. Leur efficacité à long terme est parfois observée dans des cas de neutropénies auto-

immunes primitives aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.²⁴ Une élévation des taux de FCγRIIIb soluble peut être détectée sous traitement. En cas de neutropénie secondaire, l'utilisation prolongée de G-CSF peut entraîner une exacerbation des signes cliniques de la connectivité : cela a été rapporté au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Corticothérapie

Elle reste utilisée et apparaît comme une arme thérapeutique essentielle. Elle est efficace dans les principales causes de neutropénies auto-immunes que ce soit au cours du lupus érythémateux disséminé, de la polyarthrite rhumatoïde ou du syndrome de Gougerot-Sjögren. Le problème posé est celui de son efficacité à long terme et de ses inévitables effets indésirables. Les bolus de méthyl-prednisone ont été utilisés avec succès. Il n'existe pas de facteurs prédictifs de son efficacité.

Agents immunosuppresseurs

Le méthotrexate est le traitement de choix de la neutropénie des leucémies à grands lymphocytes à grains. Il peut être indiqué également dans la polyarthrite rhumatoïde avec neutropénie. La posologie recommandée est de 7,5 à 10 mg/m² par semaine. La correction de la neutropénie intervient en moyenne vers la 5^e semaine. Des rémissions complètes et durables ont été rapportées même après arrêt du médicament.

Il existe quelques cas bien documentés de neutropénies auto-immunes traités avec succès par la ciclosporine A.¹⁷ Nous avons actuellement 5 patients présentant une neutropénie dans le contexte de connectivités chez qui une résistance ou une dépendance à la corticothérapie a conduit à entreprendre avec succès un traitement par ciclosporine A. Dans 2 cas, la rémission se poursuit plus de 2 ans après l'arrêt du médicament (observations personnelles). La place du mycophénolate mérite d'être évaluée.

Quelques cas de corrections de neutropénies ont été publiés après utilisation du cyclophosphamide et de l'azathioprine. Un cas de succès après sérum anti-lymphocytaire a été rapporté ainsi qu'avec le Campath 1.

Traitements immunomodulateurs

Les immunoglobulines à forte dose délivrées selon le même schéma d'utilisation que dans les purpuras thrombocytopéniques idiopathiques sont efficaces. Les cas documentés sont dans la majorité des formes néonatales ou primitives de l'enfant. L'efficacité est d'environ 90 %. L'efficacité est plus transitoire chez l'adulte. Cependant, l'intérêt des immunoglobulines est rapporté dans les formes survenant après greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

Splénectomie

La splénectomie a été surtout préconisée dans le syndrome de Felty. Si l'efficacité immédiate semble reconnue (> 80 % des cas), elle est néanmoins transitoire et le patient reste exposé à des accidents infectieux. Son indication doit rester très limitée.

Intensification par autogreffe de cellule souches hématopoïétiques

Ce traitement a été récemment proposé dans le traitement de maladies auto-immunes réfractaires aux thérapeutiques conventionnelles. Six cas de neutropénies traités par cette procédure ont été rapportés récemment.²⁵ Le conditionnement consistait en l'administration de cyclophosphamide à la dose de 50 mg/kg/j sur 4 j. Quatre rémissions complètes sur 6 ont été obtenues. Le recul est encore très court et cette indication ne peut être recommandée que dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Conclusion

Les neutropénies auto-immunes commencent à être bien identifiées. Le dépistage et la valeur diagnostique des anticorps anti-PN demandent à être améliorés. Le bilan étiologique doit s'efforcer de rechercher une affection auto-immune sous-jacente, au 1^{er} rang desquelles figurent les connectivités comme la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Gougerot-Sjögren et le lupus érythémateux disséminé. Le traitement est indiqué lorsqu'il existe des complications infectieuses. Il repose sur l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques, notamment à la phase aiguë de l'infection, relayé en cas d'échec ou d'intolérance à un traitement corticoïde ou immunosuppresseur. ■

SUMMARY

Auto-immune neutropenia

Thierry Lamy

Primary auto-immune neutropenia (AIN) is usually described in children. Secondary AIN occurs in collagen vascular diseases such as rheumatoid arthritis and (Felty's syndrome), Gougerot-Sjogren syndrome, and systemic lupus erythematosus. Some cases of other immune cytopenia (idiopathic thrombocytopenic purpura, Evans's syndrome) or lymphoproliferative disorders (large granular lymphocyte leukemia, malignant lymphoma) may be associated with AIN. Some cases of primary AIN occur, especially in children. The diagnosis of AIN depends on the demonstration of autoantibodies directed against neutrophil-specific antigens like CD16. The availability of granulocyte-colony stimulating factor for the treatment of AIN has been a major advance. In some cases, immunosuppressive therapy using prednisone, methotrexate, cyclosporine A must be added, especially in cases of secondary AIN.

Rev Prat 2001; 51 : 1552-7

RÉFÉRENCES

1. Lalezari P, Jiang AF, Jegen L, Santorineou M. Chronic autoimmune neutropenia due to anti-NA2. *N Engl J Med* 1975; 293 : 744-7.
2. Cartron J, Tchernia G. Antigènes des polynucléaires neutrophiles et neutropénie auto-immunes. *Hématologie* 1998; 4 : 212-23.
3. Rochet N, Anderson P, Vivier E. Structure et fonction du complexe CD16-dzeta-gamma des cellules NK. *Médecine/science* 1992; 4 : 359-65.
4. Huizinga-Huizinga TWJ, Kleijer M, Tetteroo PAT, Roos D, von dem Borne AEGKr. Biallelic neutrophil Na-antigen system is associated with a polymorphism on the phospho-inositol-linked Fcgamma receptor III (CD16). *Blood* 1990; 75 : 213-7.
5. Clement LT, Lehmeier JE, Gartland GL. Identification of neutrophil subpopulations with monoclonal antibodies. *Blood* 1983; 61 : 326-32.
6. Bux J, Kober B, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Analysis of granulocyte-reactive antibodies using an immunoassay based upon monoclonal-antibody-specific immobilization of granulocyte antigens. *Transfusion Medicine* 1993; 3 : 157-62.
7. Hartman KR, LaRussa VF, Rothwell SW, Ato-lagbe TO, Ward FT, Klipple G. Antibodies to myeloid precursor cells in autoimmune neutropenia. *Blood* 1994; 84 : 625-31.
8. Duckham DJ, Rhyne RL, Smith FE. Retardation of colony growth of in vivo bone marrow culture using sera from patients with Felty's syndrome, disseminated lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and other disease states. *Arthritis Rheum* 1975; 18 : 323-33.
9. Liu JH, Wei S, Lamy T, Epling-Burnette PK, Starkebaum G, Djeu JY, Loughran TP. Chronic neutropenia mediated by fas ligand. *Blood* 2000; 95 : 3219-22.
10. Lalezari P, Khorshidi M, Petrosova M. Autoimmune neutropenia of infancy. *J Pediatr* 1986; 109 : 764-9.
11. Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998; 91 : 181-6.
12. Young N. Hematologic and hematopoietic consequences of B19 parvovirus infection. *Semin Hematol* 1988; 25 : 159-72.
13. Goldschmeding R, Breedveld FC, Engelfriet CP. Lack of evidence of neutrophil autoantibodies in the serum of patients with Felty's syndrome. *Br J Haematol* 1988; 68 : 37-40.
14. Ditzel HJ, Masaki Y, Nielsen H, Farnaes L, Burton DR. Cloning and expression of a novel human antibody-antigen pair associated with Felty's syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97 : 9234-9.
15. Starkebaum G, Arend WP. Neutrophil binding immunoglobulin G in lupus erythematosus: evidence for presence of both soluble immune complexes and immunoglobulin G antibodies to neutrophils. *J Clin Invest* 1979; 64 : 902-12.
16. Starkebaum G, Price TH, Lee MY. Auto-immune neutropenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978; 21 : 504-12.
17. Lamy T, Dauriac C, Morice P, Le Prise PY. Agranulocytosis and connectivitis different from Felty's syndrome: 4 cases. Success of cyclosporin in a case. *Rev Med Interne* 1990; 11 : 325-8.
18. Starkebaum G, Daucey JT, Arend WF. Chronic neutropenia: possible association with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1981; 8 : 679-84.
19. Loughran TP Jr. Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood* 1993; 82 : 1-14.
20. Cartron J, Fior R, Boué F, Tertian G, Gane P, Cartron JP. Non Hodgkin's lymphoma presenting as neutropenia related to an IgM monoclonal anti-i antibody. *Hematol Cell Ther* 1996; 38 : 225-30.
21. Tazzari PL, Rondelli D, Re F et al. Antibodies reactive with neutrophils following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 1999; 62 : 57-62.
22. Kaplan C, Morinet F, Cartron J. Virus-induced autoimmune thrombocytopenia and neutropenia. *Semin Hematol* 1992; 29 : 34-44.
23. Papadaki HA, Eliopoulos GD, Coulocheri SA, Spyropoulou M, Spyropoulou-Giokas C. Increased frequency of HLA-DRB1*1302 haplotype in patients with nonimmune chronic idiopathic neutropenia of adults. *Blood* 2001; 97 : 580-1.
24. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993; 81 : 2496-502.
25. Moyo VM, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. high dose cytophosphamide (cy) induces durable treatment free remissions in severe autoimmune neutropenia (AN) and hemolytic anemia (AIHA). *Blood* 2000; 96 : 11 : 484a.